

## СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОЦИНОВ КЛАССА II

### Обзор

© 2022 Д.В. Антошина, С.В. Баландин, Т.В. Овчинникова\*

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,  
117997 Москва, Россия; электронная почта: ovch@ibch.ru

Поступила в редакцию 25.09.2022

После доработки 28.10.2022

Принята к публикации 28.10.2022

Бактериоцины – антимикробные пептиды, рибосомально синтезируемые как грамотрицательными, так и грамположительными бактериями, а также археями. Бактериоцины обычно активны в отношении филогенетически родственных бактерий, что обеспечивает конкурентное преимущество их продуцентам в естественном бактериальном окружении. Однако известны бактериоцины, обладающие более широким спектром антибактериального действия, включая активность в отношении мультирезистентных бактериальных штаммов. Множество изученных к настоящему времени бактериоцинов характеризуются большим разнообразием химических структур и механизмов действия. Существующие системы классификации бактериоцинов учитывают их структурные особенности, пути биосинтеза, филогенетическую принадлежность организмов-продуцентов. Термостабильные бактериоцины с молекулярной массой менее 10 кДа из грамположительных и грамотрицательных продуцентов разделяют на посттрансляционно модифицируемые (класс I) и лишённые посттрансляционных модификаций пептиды (класс II). В последние годы усилился интерес к бактериоцинам класса II как к потенциальным терапевтическим средствам, способным помочь в борьбе с антибиотикорезистентными инфекциями. Преимуществом немодифицируемых пептидов является относительная простота их биотехнологического получения в гетерологичных системах, а также химического синтеза. Возможность совместного использования бактериоцинов с другими антимикробными средствами для повышения их эффективности, низкая вероятность развития перекрёстной резистентности, а также способность продукции бактериоцинов штаммами пробиотиков *in situ* делает их перспективными кандидатными соединениями для создания новых лекарственных препаратов. Обзор сфокусирован на рассмотрении структурного разнообразия бактериоцинов класса II и их практической значимости.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антибиотики, антимикробные пептиды, бактериоцины, антибиотикорезистентность.

**DOI:** 10.31857/S0320972522110161, **EDN:** LXCKTK

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема борьбы с антибиотикорезистентными инфекциями приобрела глобальный масштаб. К 2050 г. прогнозируется возрастание летальных исходов при заболеваниях, вызванных антибиотикорезистентными инфекциями, до 10 млн случаев в год [1]. Значительную опасность представляют инфекции, вызванные штаммами бактерий с

множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что требует особого подхода при их лечении и разработке новых лекарственных средств [1]. На фоне снижения лекарственной эффективности традиционных антибиотиков в настоящее время ведётся поиск новых типов терапевтических соединений и разрабатываются стратегии их использования. Среди молекулярных факторов, контролирующих численность микробных популяций в природе,

Принятые сокращения: АМП – антимикробные пептиды; МКБ – молочнокислые бактерии; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; АВС-транспортёр – АТФ-связывающий транспортный белок; Man-PTS – маннозофосфотрансфераза; УррР – ундекапренилпирофосфат-фосфатаза.

\* Адресат для корреспонденции.

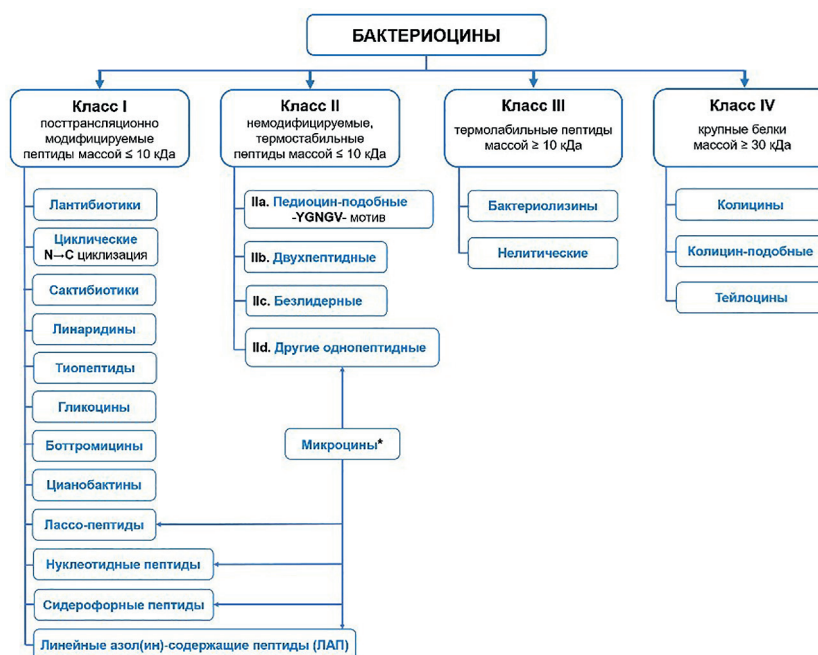
важнейшую роль играют бактериоцины – рибосомально синтезируемые антимикробные пептиды (АМП) бактериального происхождения, которые сейчас рассматриваются в качестве новых антимикробных средств [2]. Многие бактериоцины обладают выраженной антимикробной активностью в концентрациях, не превышающих 1 нмоль/литр. Большинство таких пептидов обладает узким спектром антимикробного действия, направленного на близкородственные продуценту виды бактерий, однако встречаются бактериоцины и с широким диапазоном активности [2–4]. Бактериоцины, обладающие высокой активностью и избирательностью действия в отношении штаммов социально значимых инфекций, включая бактериальные штаммы с МЛУ, имеют перспективы применения в медицине. Помимо антибактериальных свойств, бактериоцины могут обладать и другими видами биологической активности, включая антибиоплёночную, противовирусную, противогрибковую, противоопухолевую, противовоспалительную, иммуномодулирующую, что также расширяет потенциал их медицинского применения [2–8].

Среди бактериоцинов особый интерес представляют бактериоцины класса II – термостабильные АМП с молекулярной массой менее 10 кДа, которые не претерпевают посттрансляционных модификаций в ходе их биосинтеза [2]. Интерес к данным АМП вызван

не только высокой биологической активностью, но и относительной простотой их биотехнологического получения в гетерологичных продуцентах или с помощью химического синтеза, поскольку они не содержат посттрансляционных модификаций. Эта особенность бактериоцинов класса II также позволяет в дальнейшем проводить искусственную модификацию этих АМП с целью улучшения их химических и биологических свойств. Большинство бактериоцинов класса II, которые продуцируются молочнокислыми бактериями (МКБ), не токсичны для человека, что в совокупности с высокой термостабильностью и активностью в отношении пищевых патогенов может позволить широко применять их в качестве консервантов в пищевой промышленности [3, 5]. Кроме того, возможность продукции бактериоцинов класса II штаммами пробиотиков *in situ* расширяет потенциал их применения в медицине и ветеринарии и придаёт значимость проведению исследований данного класса АМП и разработок лекарственных препаратов на их основе.

### КЛАССИФИКАЦИЯ БАКТЕРИОЦИНОВ

К настоящему времени выявлено множество групп бактериоцинов, отличающихся структурными свойствами и механизмами действия. Было обнаружено, что существуют



**Рис. 1.** Классификация бактериоцинов, продуцируемых грамположительными и грамотрицательными бактериями.  
\* Микроцины, продуцируемые грамотрицательными бактериями, включают как посттрансляционно модифицируемые, так и немодифицируемые пептиды, поэтому могут быть отнесены сразу к двум классам бактериоцинов (I и II)

штаммы-мультипродуценты, которые способны выделять в окружающую среду сразу несколько видов бактериоцинов [8]. В природе продуценты бактериоцинов широко распространены и могут быть найдены в почве и на поверхности растений, в симбиотической микробиоте животных и человека, в различных пищевых продуктах, в особенности ферментированных, а также среди бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний [2, 4]. На сегодняшний день охарактеризовано более 500 различных бактериоцинов, и с каждым годом исследователи обнаруживают всё больше этих соединений и их продуцентов, в связи с чем их классификация претерпевает постоянные изменения [9]. Предложены различные варианты классификации, основанные на общности химических структур, механизмов действия, спектра антимикробной активности, механизмов обеспечения иммунитета продуцентов, филогенетическом родстве штаммов-продуцентов и т.д. [2, 3, 5–9]. Построить систему простой и универсальной классификации бактериоцинов практически невозможно из-за перекрывания структурных, функциональных и генетических характеристик у разных групп этих пептидов. Ранее было принято отдельно рассматривать бактериоцины грамотрицательных (колицины) и грамположительных бактерий, однако впоследствии наметилась тенденция к их объединению [8, 9]. Один из вариантов классификации бактериоцинов представлен на рис. 1. Бактериоцины, относящиеся к классам I–III, преимущественно продуцируются грамположительными бактериями, тогда как бактериоцины класса IV и микроцины продуцируются грамотрицательными бактериями.

К классу I бактериоцинов принадлежат небольшие пептиды с молекулярной массой  $\leq 10$  кДа, содержащие разнообразные посттрансляционные модификации, введение которых в пептид осуществляют специфичные ферменты, гены которых также входят в состав кластеров генов биосинтеза этих пептидов [2, 4, 7]. Бактериоцины класса I подразделяют на подклассы в зависимости от типа посттрансляционных модификаций, обнаруженных в пептиде. Наиболее изученным и многочисленным на сегодняшний день подклассом являются лантибиотики, преимущественно продуцируемые МКБ [10]. Среди лантибиотиков наиболее детально исследован низин, широко применяемый в качестве пищевого консерванта E234 [10]. Среди бактериоцинов класса I также выделяют семейства сактибиотиков, гликоцинов (гликозилированных бактериоцинов),

нуклеотид- и сидерофор-содержащих пептидов, лассо-пептидов, линейных азол(ин)-содержащих пептидов, линаридинов, тиопептидов, боттромицинов, цианобактинов и *N*-*C*-циклических пептидов [9]. Последние до недавнего времени относили к подклассу IIc немодифицируемых бактериоцинов. Изменение в классификации связано с тем, что образование пептидной связи между *N*- и *C*-концевыми остатками данных пептидов требует наличия специфического фермента. К бактериоцинам класса I относятся также посттрансляционно модифицируемые микроцины, которые продуцируются энтеробактериями – семейством грамотрицательных бактерий [11].

Бактериоцины класса II представляют собой немодифицируемые пептиды с молекулярной массой  $\leq 10$  кДа, при этом структуры некоторых пептидов могут быть стабилизированы одной или несколькими дисульфидными связями [2–7, 12–17]. Бактериоцины класса II подразделяют на четыре подкласса (IIa–IId) на основе структурного сходства и механизмов действия пептидов [12–17]. Подкласс IIa включает педиоцин-подобные пептиды, содержащие консервативную *N*-концевую последовательность YGNG(V/L)XC [14, 15]. В подкласс IIb объединены немодифицируемые двухкомпонентные бактериоцины, проявляющие максимальную активность при скоординированном взаимодействии двух пептидов ( $\alpha$  и  $\beta$ ) [16]. К подклассу IIc, который ранее включал *N*-*C*-циклические пептиды, сейчас относят бактериоцины, синтезируемые без *N*-концевой лидерной (сигнальной) части («leaderless bacteriocins», далее безлидерные пептиды) [17]. В подкласс IId входят все прочие однокомпонентные немодифицируемые бактериоцины [2, 6–9, 12, 13], в том числе немодифицируемые микроцины грамотрицательных бактерий [11]. Большинство известных бактериоцинов класса II было выделено из бактерий spp. (*Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus* и *Carnobacterium*). Продуценты встречаются также среди штаммов *Corynebacterium*, *Brevibacillus*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Listeria*, *Clostridium*, *Brochothrix*, *Mycrococcus* [2, 7–9, 12–18]. Характерные представители различных подклассов бактериоцинов класса II приведены на рис. 2.

Класс III бактериоцинов включает более крупные термолabile белки массой  $\geq 10$  кДа, которые подразделяются на два подкласса: бактериолизины – ферменты, способные разрушать пептидогликан клеточной стенки бактерий, и нелитические бактерио-

Название пептида		Сигнальная последовательность	Последовательность зрелого пептида	Штамм-продукцент	UniProtKB ID
ПОДКЛАСС IIa	Педиоцин PA-1	MKTEKTEKEMKAMT119G	KYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNCMMVMVTCQHCQCNKIK	<i>Pediococcus acidilactis</i> PAG-1.0	P29430
	Лейкоцин A	MIMNKETSETEIQLNIALELVV99G	KYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNCMMVMVTCQHCQCNKIK	<i>Leuconostoc gelidium</i> UAL 197	P34034
	Кариобактериоцин B2	MISVKELEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Carobacterium pastissii</i> LM198	P18580
	Сакцин A (уровень A)	MISVKELEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactobacillus corvallis</i> LM197	P03111
	Диероцин V41	MENLAKESSTAVITTELEKS199G	TKYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Carobacterium diversigen</i> V41	C02421
	Бактериоцин 31*	MKSKLIVICGIISEITFALDINVA	KTKYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Enterococcus faecalis</i> 1077	C04778
ПОДКЛАСС IIb	Энтероцин HF	MKELIVKESQV109G	KYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Enterococcus faecium</i> MK31	P08183
	Андиоцин A	MISMSISGKTLDRGLAL159G	KTKYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactobacillus acidophilus</i> TK3201	Q04896
ПОДКЛАСС IIc	Лактооцин G	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactococcus lactis</i> LM3 2081	CSH958
	Лейкоцин G	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactococcus lactis</i> LM3 2081	CSH957
	Термофилин 13	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Streptococcus thermophilus</i> SF13	Q54454
	Лактацин F	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactobacillus johnsonii</i> 11088 (NCK8)	P34022
	ABP118	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118	Q48569
	Пантацин EF	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactobacillus plantarum</i> C11	Q8R010
	Пантацин JK	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactobacillus plantarum</i> C11	P71481
	Кариобактериоцин XY	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Carobacterium mallaromatum</i> C2	Q48313
	Андиоцин J1132	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Carobacterium pastissii</i> LM198	Q48312
	Андиоцин J1132	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132	Q8R440
	Андиоцин J1132	MNLSSEKLEIVKSKQV129G	VYUQNVVCSKNSCVVWVWKAAT*TTNSFYVSVASVAGSISGEHR	<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132	Q8R499
	ПОДКЛАСС IIe	Ауреоцин A53	нет	MSVWLEKLEIVKSKQV129G	<i>Streptococcus raffinosus</i> BHT
Лактоспориолин		нет	MSVWLEKLEIVKSKQV129G	<i>Lactococcus lactis</i> BGM1-6	C07285
Лактооцин K		нет	MSVWLEKLEIVKSKQV129G	<i>Brevibacillus laterosporus</i> G1-9	H12298
Толооцин A		нет	MSVWLEKLEIVKSKQV129G	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> MY23	-
Энтероцин 7AB		Enp7A	MSVWLEKLEIVKSKQV129G	<i>Bacillus toyonensis</i> MNV213	AD648XK02
ПОДКЛАСС IIg	Гарвицин KS	gankS	MSVWLEKLEIVKSKQV129G	<i>Enterococcus faecalis</i> 710C	G1A203
	Гарвицин KS	gankSB	MSVWLEKLEIVKSKQV129G	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> ATCC 32267	G1A202
	Гарвицин KS	gankSC	MSVWLEKLEIVKSKQV129G	<i>Lactococcus garvieae</i> KS1566	AA1802M7
ПОДКЛАСС IId	Лактооцин Q2*	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> LM3 2130	PA0313
	Пропиоцин T1*	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i> PLA 97c	Q8P583
	Кариобактериоцин A	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Propionibacterium acidi</i> 191	Q8P584
	Сакцин D9*	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Carobacterium pastissii</i> LM17A	P38579
	Пантацин J129*	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Lactobacillus sakei</i> D98	DBY52
	Пропиоцин F1*	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Lactobacillus plantarum</i> TMW1 25	Q8Z629
	LCI	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Propionibacterium freudenreichii</i> LMGT 2948	Q8E349
	UVB (вспу)	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Bacillus subtilis</i> A014	P82243
	Энтероцин Bg11*	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Clostridium perfringens</i> CPN50	P15936
	Венеселин 110	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Enterococcus faecalis</i> 11088	AD648XK02
Флуооцин C	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Wessella cibaria</i> 110	P01547	
Бактериоцин XJ801	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Streptococcus pneumoniae</i> P164	-	
Бактериоцин XJ801	MNQLAFNIVKSKQV129G	KITFVIGTAAAGIVYNTNTHKVVYQVTCQNFQAAANTIVKGMVGAAGVFGIHN	<i>Lactobacillus salivarius</i> OGMC02070	-	

Рис. 2. Основные представители структурных подгрупп немодифицируемых бактериоцинов, входящих в подклассы IIa–IId. \* Sec-зависимые бактериоцины. \*\* Продукт частичного протеолиза крупного белка-предшественника. fM – Остаток формилметионина. Подчёркнуты остатки аминокислот, после которых происходит специфичное расщепление предшественников бактериоцинов. Полу жирным шрифтом выделены структурные особенности, характерные для зрелых бактериоцинов каждого подкласса и их структурных подгрупп. Педиоциновый бокс выделен рамкой. Схематично соединены остатки Cys, образующие дисульфидные связи

цины, которые не вызывают сопутствующего лизиса клеток и реализуют другие механизмы действия, включая ингибирование транспорта углеводов, биосинтеза ДНК или белков [2, 7–9]. К классу IV бактериоцинов могут быть отнесены другие крупные белки массой ≥ 30 кДа, преимущественно, продуцируемые грамотрицательными бактериями, например, колицины, продуцируемые большинством штаммов *Escherichia coli*, колицин-подобные бактериоцины, продуцируемые другими видами грамотрицательных бактерий, и тейлоцины, продуцируемые некоторыми грамотрицательными и грамположительными бактериями и по своим структурным характеристикам напоминающие «хвост» бактериофагов [2, 3, 7–9].

## БИОСИНТЕЗ БАКТЕРИОЦИНОВ КЛАССА II

Биосинтез бактериоцинов класса II требует индукции соответствующих генов и дальнейшей секреции пептидов [3]. Гены биосинтеза обычно организованы в кластер, который может располагаться в бактериальной хромосоме, плазмиде или мобильном генетическом элементе [3]. Для биосинтеза бактериоцинов класса II обычно достаточно набора из четырёх генов, включающего структурный ген пептида, ген белка, обеспечивающего иммунитет продуцента, а также гены транспортёра и вспомогательного белка [12]. Большинство бактерио-

цинов класса II, за исключением безлидерных пептидов подкласса IIc, синтезируются на рибосоме в виде предшественника, который содержит N-концевую сигнальную последовательность [2, 12, 13]. Сигнальные участки предшественников бактериоцинов обычно имеют размер 10–30 а.о. и относятся к диглициновому типу, т.е. содержат два C-концевых остатка глицина, после которых следует сайт расщепления. Сигнальная последовательность необходима для процессинга и секреции бактериоцинов с помощью специализированной транспортной системы, включающей АТФ-связывающий транспортный белок (АВС-транспортёр) и вспомогательный белок. АВС-транспортёр содержит N-концевой трансмембранный домен, который встроен в бислою мембраны, и C-концевой АТФ-связывающий домен [2, 7, 13]. N-Концевой домен АВС-транспортёра обладает протеолитической активностью и может расщеплять сигнальный пептид по диглициновому мотиву и осуществлять транслокацию зрелого бактериоцина через мембрану, что сопровождается гидролизом АТФ [13]. При этом вспомогательные белки облегчают транспорт пептида через мембрану и могут участвовать в процессинге сигнальной части пребактериоцина. Роль вспомогательного белка также может состоять в обеспечении нативной конформации пептида (в том числе, правильной аранжировки дисульфидных связей). Такие примеры встречаются среди педиоцин-подобных пептидов [12, 14].

Все идентифицированные к настоящему времени двухкомпонентные бактериоцины подкласса IIb содержат сигнальные последовательности диглицинового типа, и их продуценты используют ABC-транспортёр для секреции бактериоцинов [16]. Однако не все бактериоцины класса II транслоцируются с помощью ABC-транспортёра. Предшественники ряда бактериоцинов из подклассов IIa и IId не имеют диглицинового мотива в своих сигнальных участках и секретируются с помощью универсальной Sec-зависимой системы транслокации [13, 19]. Механизм биосинтеза и секреции безлидерных бактериоцинов в настоящее время мало исследован. Предполагают, что секреция и функция обеспечения иммунитета продуцента могут осуществляться одним белковым комплексом, как было показано на примере бактериоцина LsbV и соответствующего ABC-транспортёра LmrV, обуславливающего МЛУ лактококков [20].

Регуляция биосинтеза бактериоцинов класса II может происходить с помощью систем положительной или отрицательной обратной связи. В этом принимают участие специальные двух- или трёхкомпонентные регуляторные системы, для которых необходимо наличие дополнительных генов: гена, кодирующего пептидный фактор индукции, которым может выступать отдельный пептид или сам бактериоцин, а также гена сенсора – гистидиновой протеинкиназы (ГПК) и гена регулятора ответа, являющегося ДНК-связывающим белком, способным активировать экспрессию гена бактериоцина и генов других белков, принимающих участие в его биосинтезе [2, 13]. Индуцирующий пептид первоначально синтезируется в виде препептида с N-концевой сигнальной последовательностью, которая отщепляется при его секреции ABC-транспортёром. Концентрация индуцирующего пептида увеличивается по мере роста плотности культуры, и её избыток приводит к активации трёхкомпонентной системы. При этом запускается аутофосфорилирование ГПК и перенос фосфатной группы на соответствующий белок-регулятор ответа, который действует как активатор транскрипции и запускает экспрессию кластеров генов биосинтеза бактериоцинов [13]. У штаммов-мультипродуцентов гены биосинтеза нескольких разных бактериоцинов могут использовать общую транспортную и регуляторную системы [2, 13]. В качестве примера можно привести совмещённую систему биосинтеза двухкомпонентных бактериоцинов плантарицина EF и плантарицина JK (подкласс IIb), продуцентом которых яв-

ляется штамм *Lactobacillus plantarum* C11 [21]. Индуктором биосинтеза в этом случае служит пептид плантарицин А, относящийся к подклассу IId [22]. При достижении определённой пороговой концентрации плантарицина А включается аутоиндукционный цикл, что приводит к активации продукции плантарицина EF и плантарицина JK. Примечательно, что *L. plantarum* C11 содержит сразу два регулятора ответа – PInC и PInD. Было показано, что PInC активирует, тогда как PInD репрессирует гены, участвующие в синтезе указанных бактериоцинов [22].

Устойчивость бактерий-продуцентов к собственным бактериоцинам обеспечивают специальные белки или пептиды иммунитета [12, 13]. В случае бактериоцинов класса II эти защитные факторы могут включать 30–120 а.о. и значительно отличаться по своей структуре, однако большинство из них содержат трансмембранную часть [13]. Одни белки иммунитета напрямую связывают молекулу бактериоцина после её внедрения в липидный бислой, другие связываются со сформированным комплексом бактериоцин–рецептор, образуя тройной комплекс (это наблюдается у педиоцин-подобных бактериоцинов) [13, 14]. Некоторые иммунные белки имеют гомологию с металлопротеазами и, по-видимому, способны расщеплять узнаваемые ими бактериоцины [13].

#### КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПОДКЛАССОВ

**Подкласс IIa (педиоцин-подобные бактериоцины).** Для большинства бактериоцинов подкласса IIa характерна высокая активность в отношении пищевых патогенов рода *Listeria*, в том числе в отношении *Listeria monocytogenes* [23]. Кроме того, у многих из них обнаружена способность ингибировать рост спорообразующих бактерий, таких как *Bacillus cereus* и *Clostridium perfringens* [14]. Перспективы применения в качестве натуральных пищевых консервантов послужили основанием для детального исследования данного семейства пептидов. Наиболее хорошо изученным членом этого семейства является педиоцин PA-1, продуцируемый грамположительными бактериями *Pediococcus acidilactici* PA-1 [24]. В настоящее время подкласс педиоцин-подобных бактериоцинов включает более 90 представителей. Большинство пребактериоцинов подкласса IIa содержат типичные диглициновые сигнальные последовательности, обеспечивающие секрецию зрелых пептидов с помощью специализированных

ABC-транспортёров, однако отдельные представители, такие как энтероцин P, дуранцин GL, бактериоцин 31 используют универсальную систему Sec-зависимой транслокации [13, 14].

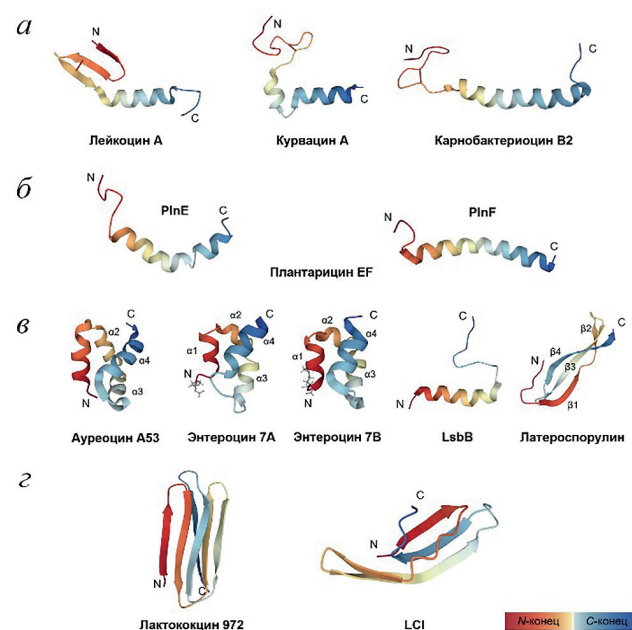
Длина полипептидных цепей зрелых педиоцин-подобных бактериоцинов составляет от 17 (бактериоцин PE-ZYB1) до 58 (ацидоцин A) а.о. [25, 26]. Педиоцин-подобные бактериоцины имеют высокую степень гомологии в N-концевой области за счёт наличия консервативного педиоцинового бокса. Наиболее часто встречающийся вариант педиоцинового бокса – YGNGV, однако у некоторых пептидов остаток Val может быть заменен на Leu или Ile, а первый остаток Gly – на Ala или Asp. Встречаются варианты, содержащие дополнительные остатки в педиоциновом боксе: Thr – у ацидоцина A и бактериоцина OR-7, Gly – у курватицина DN317, Pro – у курватицина L442 [25, 27–29]. Внесение мутаций в педиоциновый бокс обычно приводит к резкому падению антимикробной активности. C-Концевая область педиоцин-подобных бактериоцинов менее консервативна, её аминокислотную последовательность берут за основу для дальнейшего разделения бактериоцинов подкласса IIa на подсемейства: педиоцина PA-1, лейкоцина A, карнобактериоцина B2, сакацина A, диверцина V41, бактериоцина 31, энтероцина HF, ацидоцина A (рис. 2) [13–15]. Некоторые пептиды имеют уникальную структуру и не могут быть отнесены ни к одному из перечисленных подсемейств (например, бактериоцин PE-ZYB1 и др.) [25].

К настоящему времени с помощью ЯМР-спектроскопии определены трёхмерные структуры некоторых педиоцин-подобных бактериоцинов (рис. 3, a): лейкоцина A [30], педиоцина PA-1 M31L [31], курватицина A [32], сакацина P [33], энтероцина HF [34], карнобактериоцина B2 [35], в т.ч. в присутствии имитирующих мембрану мицелл додецилфосфохолина. Как и многие другие антимикробные пептиды, бактериоцины подкласса IIa в водном растворе не имеют упорядоченной трёхмерной структуры, тогда как в гидрофобной среде или на границе фаз они принимают устойчивую конформацию [15]. Несмотря на различия аминокислотных последовательностей, между подгруппами педиоцин-подобных бактериоцинов можно выделить ряд ключевых структурных элементов, общих для всех исследованных пептидов. Катионная гидрофобная N-концевая часть образует тройной антипараллельный  $\beta$ -складчатый лист, стабилизированный одной дисульфидной и несколькими водородными связями, при этом педиоциновый бокс распо-

лагается в первом  $\beta$ -повороте. Варибельная C-концевая область педиоцин-подобных бактериоцинов содержит упорядоченную структуру, которая включает одну или две амфифильные  $\alpha$ -спирали и неупорядоченную структуру на C-конце. Между этими двумя частями находится резкий изгиб, придающий всей C-концевой области пептида сходство с  $\beta$ -шпилькой. Между N- и C-концевыми частями располагается шарнирный участок, который обеспечивает их движение относительно друг друга и некоторую функциональную независимость [15].

**Подкласс IIb (двухпептидные бактериоцины).**

Бактериоцины подкласса IIb, также известные как двухпептидные бактериоцины, состоят из двух разных пептидных компонентов ( $\alpha$  и  $\beta$ ), которые проявляют высокую антимикробную активность в эквимольном соотношении; при этом индивидуальные компоненты в некоторых случаях также могут проявлять заметную антимикробную активность [2, 6, 16]. Как и пептиды подкласса IIa, они активны в отношении пищевых патогенов и бактерий, вызывающих порчу пищевых продуктов (*L. monocytogenes*, *Bacillus* spp., *Clostridium* spp., *Staphylococcus* spp. и др.) [7, 16]. Первым пептидом, открытым



**Рис. 3.** Трёхмерные структуры некоторых представителей бактериоцинов подклассов IIa–IId. a – Трёхмерные структуры бактериоцинов подкласса IIa – лейкоцина A (PDB: 2LEU), курватицина A (PDB: 2A2B), карнобактериоцина B2 (PDB: 1CW5). б – Трёхмерные структуры компонентов (PlnE и PlnF) бактериоцина подкласса IIb – плантарицина EF (PDB: 2JU1 и 2RLW). в – Трёхмерные структуры бактериоцинов подкласса IIc – ауреоцина A53 (PDB: 2N8O), энтероцина 7A и 7B (PDB: 2M5Z и 2M60), LsbB (PDB: LV), латероспорулина (PDB: 4OZK). г – Трёхмерные структуры бактериоцинов подкласса IId – лактококцина 972 (PDB: 2LGN) и LCI (PDB: 2B9K)

в данном подклассе, стал лактококцин G [36]. В настоящее время подкласс IIb насчитывает 35 представителей. Основываясь на сходстве последовательностей зрелых  $\alpha$ - и  $\beta$ -компонентов, среди бактериоцинов подкласса IIb можно выделить несколько подгрупп, хотя уровень гомологии внутри каждой из них часто не превышает 20–40%. Представители этих подгрупп: лактококцин G, термофилин 13, лактацин F и AVR118 (рис. 2) [12, 13, 16]. Остальные пептиды отличаются уникальными последовательностями, например, плантарицин EF, плантарицин JK и др. [16, 37].

Длина полипептидных цепей отдельных компонентов бактериоцинов подкласса IIb варьируется от 23 (ацидоцин J1132 $\alpha$ ) до 66 (пневмоцин VlpIJ) а.о. [38, 39]. Как и однокомпонентные бактериоцины, представители подкласса IIb обычно являются катионными, амфипатическими, гидрофобными и проявляют мембранотропные свойства [12, 13]. Отличительная характеристика бактериоцинов подкласса IIb – наличие одного или нескольких мотивов GxxxG, а также GxxxG-подобных мотивов, в которых остатки Gly заменены на Ala или Ser [12]. Мотив GxxxG часто встречается в мембранных белках и способствует спираль-спиральным взаимодействиям: сближенные в пространстве остатки Gly обеспечивают тесный контакт между трансмембранными спиральями за счёт водородных (между C $\alpha$ -H и C=O) и ван-дер-ваальсовых взаимодействий. У бактериоцинов подкласса IIb также наблюдается эффективное спираль-спиральное взаимодействие между двумя комплементарными  $\alpha$ - и  $\beta$ -компонентами [12, 16]. Двухпептидные бактериоцины имеют неупорядоченную структуру в водном растворе, но приобретают  $\alpha$ -спиральную конформацию в условиях, имитирующих мембрану, что было показано для ряда пептидов с помощью КД-спектроскопии [12]. Методом ЯМР-спектроскопии установлены трёхмерные структуры ряда бактериоцинов подкласса IIb, включая лактококцин G [40], плантарицин EF [41], плантарицин JK [42], плантарицин S [43], карнобактериоцин XY [44]. Трёхмерная структура плантарицина EF представлена на рис. 3, б. У всех вышеперечисленных пептидов оба компонента имеют схожую структуру, представляющую собой одну протяжённую гидрофобную амфипатическую  $\alpha$ -спираль (лактококцин G $\alpha$ , плантарицин E, плантарицин J, карнобактериоцин Y) или две  $\alpha$ -спирали, разделённые короткой петлёй (лактококцин G $\beta$ , плантарицин F, плантарицин K, карнобактериоцин X) [12]. Наличие GxxxG-мотива крайне важно для проявления активно-

сти бактериоцинов подкласса IIb. Например, с помощью сайт-направленного мутагенеза было показано, что замена Gly или Ser более крупными остатками в любом из компонентов плантарицина S резко снижает его антимикробную активность [43].

**Подкласс IIc (безлидерные бактериоцины).** К подклассу IIc относят немодифицируемые бактериоцины, синтезируемые без *N*-концевого сигнального пептида [8, 9, 17]. Известные на сегодняшний день представители структурных подгрупп безлидерных бактериоцинов приведены на рис. 2 [17, 20, 45–50]. Вследствие данной особенности биосинтеза пептиды этого подкласса сохраняют в своей структуре *N*-концевой остаток формилметионина, который в некоторых случаях необходим для проявления полноценной активности [17]. Однако в процессе созревания латероспориоцинов происходит отщепление *N*-концевого формилметионина [46]. Кроме того, показано, что некоторые другие безлидерные бактериоцины могут сохранять нормальный уровень активности при отсутствии *N*-концевого формилирования [17]. На сегодняшний день подкласс безлидерных бактериоцинов насчитывает 39 представителей, среди которых встречаются как однокомпонентные, так и двух-, трёх- и четырёхкомпонентные бактериоцины, демонстрирующие в эквимоллярных концентрациях эффект синергизма. Двухкомпонентный энтероцин L50 был одним из первых обнаруженных представителей этого подкласса бактериоцинов [51]. Длина полипептидных цепей отдельных безлидерных бактериоцинов варьируется от 22 (лактококцин K) до 70 (тойонцин A) а.о. [47, 48]. Исходя из гомологии аминокислотных последовательностей пептидов, среди безлидерных бактериоцинов можно выделить несколько подгрупп, включающих гомологи ауреоцина A53, LsbB, латероспориолина, энтероцина L50 (двухкомпонентные безлидерные пептиды) и ауреоцина A70 (многокомпонентные безлидерные пептиды). Для тойонцина A и лактококцина K гомологов пока не обнаружено. Степень гомологии пептидов внутри подгрупп безлидерных бактериоцинов обычно составляет более 40%, а также имеется некоторое сходство между подгруппой двухкомпонентного энтероцина L50 и подгруппой ауреоцина A53 [17].

С помощью ЯМР-спектроскопии установлены трёхмерные структуры ряда представителей подкласса: ауреоцина A53 [52], лактицина Q [52], эпидермицина NI01 [53], VacSp222 [54], LsbB [55], энтероцина K1 [56], энтероцина 7A и 7B [57], латероспориолина [58] и латероспориолина 10 (PDB: 6LWZ). Трёхмерные

структуры ауреоцина A53, энтероцина 7A и 7B, LsbB и латероспорулина, имеющие разные варианты пространственной укладки, представлены на рис. 3, в. Среди трёхмерных структур безлидерных бактериоцинов можно выделить три основных типа: сапозин-, LsbB- и латероспорулин-подобные структуры. Для безлидерных бактериоцинов подгрупп ауреоцина A53 и энтероцина L50 характерна глобулярная укладка, аналогичная пространственной структуре сапозинов — лизосомальных липид-связывающих белков, содержащих четыре или пять  $\alpha$ -спиралей, стабилизированных дисульфидными связями [12]. Сапозин-подобные безлидерные бактериоцины являются катионными, умеренно гидрофобными пептидами и отличаются высоким содержанием ароматических остатков Tyr и Trp в своей структуре, что способствует их встраиванию в липидный бислой мембраны. Структура сапозин-подобных пептидов включает четыре  $\alpha$ -спирали с экспонированными на поверхности катионными остатками, окружающими гидрофобное ядро, и стабилизируется за счёт гидрофобных и электростатических взаимодействий (рис. 3, в). Такая укладка ауреоцин A53-подобных бактериоцинов обеспечивает их взаимодействие с липидами и дальнейшее встраивание в мембрану клетки-мишени. В литературе отмечается сходство пространственных структур, значений pI и суммарного катионного заряда молекул сапозин-подобных пептидов с N-C-циклическими бактериоцинами класса I (гарвицином ML, энтероцином AS-48 и др.), несмотря на отсутствие значимой гомологии аминокислотных последовательностей и очевидное несоответствие размеров представителей двух указанных подклассов бактериоцинов [13, 17].

Безлидерные бактериоцины из подгруппы LsbB также несут суммарный положительный заряд, содержат значительное количество ароматических остатков и состоят из амфипатической N-концевой  $\alpha$ -спирали и неструктурированного C-концевого участка (рис. 3, в). C-Концевые участки LsbB-подобных бактериоцинов имеют высокую степень гомологии и содержат консервативный мотив KXXXGXXPWE, который является ключевым для проявления их антимикробной активности и связывания с мишенью [12, 55].

Латероспорулины — единственная подгруппа безлидерных бактериоцинов, представители которой претерпевают посттрансляционные модификации, включая образование дисульфидных связей и отщепление N-концевого формилметионина [58]. В настоящее время в эту подгруппу входят только два пептида — лате-

роспорулин и латероспорулин 10, полученные из разных штаммов *Brevibacillus laterosporus* и имеющие 54% идентичности аминокислотных последовательностей [46, 59]. Эти пептиды отличаются высоким содержанием остатков Cys и полярных остатков Tyr, His, Arg, Asp и Glu, что напоминает аминокислотный состав, характерный для некоторых АМП эукариот [12, 58]. Трёхмерная структура латероспорулинов отличается от остальных безлидерных бактериоцинов и представляет собой четыре  $\beta$ -тяжа с тремя дисульфидными мостиками, формирующими скрученный  $\beta$ -лист. Две дисульфидные связи расположены в N-концевой части латероспорулина, а третья дисульфидная связь сшивает C-конец пептида, что приводит к образованию закрытой протяжённой стержневидной структуры (рис. 3, в) [58]. Расположение дисульфидных связей в молекулах латероспорулинов сходно с таковым у  $\beta$ -дефензинов млекопитающих, тогда как трёхмерная структура в большей степени, чем у других известных бактериоцинов, напоминает структуру  $\alpha$ -дефензинов [12].

**Подкласс II<sub>d</sub> (другие однопептидные бактериоцины).** К бактериоцинам подкласса II<sub>d</sub> относят все остальные немодифицируемые линейные однопептидные бактериоцины, не включённые в подклассы II<sub>a</sub>–II<sub>c</sub>. В связи с этим подкласс II<sub>d</sub> отличается наибольшей неоднородностью как структуры его представителей, так и спектров их антимикробной активности и, по-видимому, механизмов действия [2, 12, 13]. Пептиды данного подкласса являются наименее изученными. Представители основных структурных подгрупп бактериоцинов подкласса II<sub>d</sub> приведены на рис. 2 [6, 12, 13]. Подкласс II<sub>d</sub> объединяет порядка 100 представителей, длина полипептидных цепей которых варьируется от 7 (бактериоцин XJS01) до 106 (бактериоцин Ser\_APC3775) а.о. [60, 61]. Большинство пептидов подкласса II<sub>d</sub>, подобно другим немодифицируемым бактериоцинам, синтезируются в виде неактивного предшественника, содержащего диглициновую сигнальную последовательность, которая отщепляется в ходе секреции с помощью ABC-транспортёра [6, 12]. Некоторые бактериоцины подкласса II<sub>d</sub> используют Sec-зависимый путь секреции [12]. Ряд пептидов (например, пропионицин F) являются продуктами специфичного ферментативного отщепления N- и C-концевых участков крупных белков-предшественников [62].

Разделение на подгруппы внутри подкласса II<sub>d</sub> осуществляют по разным критериям: по гомологии аминокислотных последовательностей, по сходству аминокислотного состава, по длине, суммарному заряду молекулы и меха-



низму биосинтеза. Так, на основании сходства аминокислотных последовательностей выделяют подгруппы лактококцина А, лактококцина 972 и пропионицина Т1 [63–65]. Исходя из размера пептидов и их аминокислотного состава, выделяют подгруппы глицин-богатых пептидов, пептидов с высоким положительным зарядом в *N*- или *C*-концевой области и коротких пептидов с молекулярной массой менее 2 кДа. Часть представителей подкласса не имеет признаков сходства с другими пептидами (LCI, UviВ и др.) [66, 67].

Подгруппа лактококцина А включает лактококцины А, В и Z, гарвицины А, В, С, Q и AG2, а также VacSJ, уберидин К и бовидин 255 [68]. Несмотря на низкую степень гомологии, все они используют в качестве рецептора маннозофосфотрансферазу (ManPTS) [68, 69]. К подгруппе пропионицина Т1 относятся пептиды, продуцируемые пропионовокислыми бактериями [65]. Пропионин PLG-1 обладает весьма широким спектром антимикробной активности, включающим штаммы грамположительных и грамотрицательных патогенов, а также различные грибки, включая плесневые [70]. К подгруппе глицин-богатых бактериоцинов относят пептиды, содержащие большое количество остатков глицина и повторяющиеся глициновые мотивы – GG, GxG, GxxG и т.д. Эти пептиды также обогащены остатками аланина и их повторами, что дополнительно увеличивает их конформационную подвижность. К данной подгруппе относится, например, пептид карнобактериоцин А [71]. Можно отметить некоторое структурное сходство глицин-богатых бактериоцинов подкласса II<sub>d</sub> с индивидуальными компонентами двухкомпонентных систем подкласса II<sub>b</sub>. Среди бактериоцинов подкласса II<sub>d</sub> с заряженной *N*- или *C*-концевой областью [72, 73] стоит упомянуть бактофенсин А, стабилизированный тремя дисульфидными связями и имеющий отдалённое сходство с эукариотическими дефенсинами [74]. Еще одна малоисследованная подгруппа бактериоцинов подкласса II<sub>d</sub> – короткие пептиды с молекулярной массой менее 2 кДа (например, бактериоцин LSX01) [75]. Эти пептиды обладают широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и способны ингибировать рост резистентных штаммов патогенов и их биоплёнок [75].

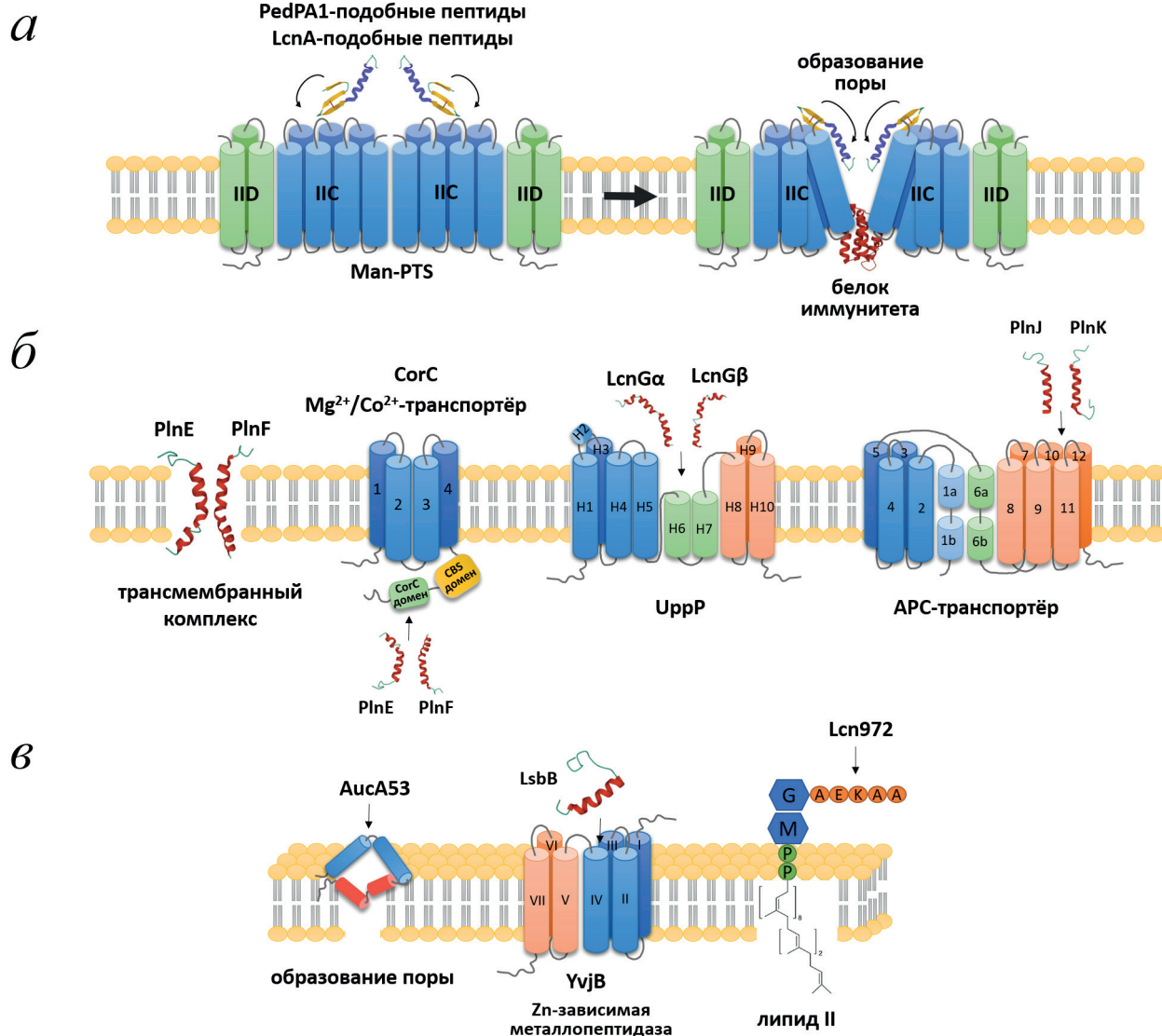
Пока что с помощью ЯМР-спектроскопии были определены трёхмерные структуры только двух представителей подкласса II<sub>d</sub> (рис. 3, з). Лактококцин 972 из *Lactococcus lactis* ssp. *Lactis* IPLA 972 представляет собой β-сэндвич,

состоящий из двух трёхцепочечных антипараллельных β-листов (PDB: 2LGN), а LCI из *Bacillus subtilis* A014 образует антипараллельный β-складчатый лист из четырёх β-тяжей [66].

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Предполагаемые механизмы действия и обнаруженные в настоящее время мишени бактериоцинов класса II представлены на рис. 4. Экспериментально показано, что большинство бактериоцинов класса II в сравнительно высоких (микромольных) концентрациях способны проявлять неспецифическое мембранолитическое действие и тем самым вызывать образование пор в мембране бактериальных клеток, что приводит к диссипации трансмембранного потенциала и утечке низкомолекулярных веществ, включая АТФ, неорганические ионы, аминокислоты и другие молекулы [12, 13]. Мембранотропные свойства пептидов, как и во всех подобных случаях, обусловлены гидрофобностью, амфифильностью и наличием положительного заряда. В наиболее общем виде механизм такого действия включает сближение и последующее связывание положительно заряженной области пептидов с отрицательно заряженной поверхностью мембраны бактериальных клеток с последующим погружением гидрофобной части пептида в липидный бислой и формированием поры. В случае педиоцин-подобных бактериоцинов связывание с мембраной обеспечивает *N*-концевой участок пептида, в то время как *C*-концевой участок погружается в липидный бислой [14, 15]. В двухкомпонентных системах подкласса II<sub>b</sub> оба пептида принимают участие в образовании трансмембранного спираль-спирального комплекса, а наличие GxxxG-мотивов способствует взаимодействию между α-спиралями компонентов пептидов в бислое (рис. 4, б) [16]. Механизм действия сапозин-подобных безлидерных бактериоцинов тоже основан на быстром связывании пептида с отрицательно заряженной мембраной за счёт электростатических взаимодействий, что затем вызывает флип-флоп-переходы липидов и формирование в мембране крупных тороидальных пор (рис. 4, в) [53, 76]. Способность нарушать целостность мембраны бактериальных клеток показана для латероспорулинов и некоторых других безлидерных бактериоцинов, однако детали этого механизма пока что до конца не изучены [12, 46].

По мере исследования деталей механизмов действия некоторых пептидов становилось



**Рис. 4.** Предполагаемые механизмы действия и обнаруженные мишени бактериоцинов подклассов IIa–IId. *а* – Механизм действия педиоцин-подобных и лактококцин А-подобных бактериоцинов, связывающих мишень Man-PTS. *б* – Механизмы действия и предполагаемые мишени бактериоцинов подкласса IIb. *в* – Механизмы действия и обнаруженные мишени бактериоцинов подклассов IIc и IId. AucA53 – ауреоцин A53; LcnA, LcnG и Lcn972 – лактококцины A, G и 972; PedPA-1 – педиоцин PA-1; PlnE, PlnF, PlnJ и PlnK – плантарицины E, F, J и K

очевидным, что их активность в низких (нано- и пикомолярных концентрациях) объясняется специфичным связыванием с определёнными мембранными рецепторами. В одних случаях антимикробный эффект обусловлен нарушением функции такого рецептора, который жизненно важен для клетки, в других – рецептор выступает в качестве мембранного «якоря», облегчающего последующее встраивание бактериоцина в мембрану с образованием поры. Нельзя исключать и комбинированного механизма, аналогичного механизму действия низин-подобных антибиотиков [10].

Известно, что мишенью педиоцин-подобных бактериоцинов (подкласс IIa) является Man-PTS [77–79]. Man-PTS – это слож-

ный белковый комплекс, который участвует в транспорте и регуляции обмена углеводов у бактерий и встречается примерно у 60% бактерий, растущих на богатых углеводами средах. Этот комплекс катализирует фосфорилирование углеводных субстратов и, наряду с обеспечением транслокации через клеточную мембрану, координирует поглощение и катаболизм углеводов [77]. Было показано, что педиоцин-подобные бактериоцины связываются с ассоциированным с мембраной комплексом PC/PD фермента Man-PTS (рис. 4, *а*) [78]. С помощью сайт-направленного мутагенеза определено, что в специфичном связывании участвуют два участка субъединицы IC ( $\alpha$ - и  $\beta$ -области) и один участок субъединицы ID

( $\gamma$ -область) [79]. Похожий механизм действия характерен для лактококцин А-подобных бактериоцинов подкласса II<sub>d</sub>, которые связываются с другими участками Man-PTS [68, 69]. Структура комплекса педиоцина PA-1 с Man-PTS была недавно детально исследована методом криоэлектронной микроскопии [80].

Молекулярная мишень была выявлена и для некоторых бактериоцинов подкласса II<sub>b</sub> (рис. 4, б). Анализ геномов резистентных к лактококцину G штаммов *L. lactis* IL1403 и MG1363 показал, что пептид способен связываться с ундекапренилпирофосфат-фосфатазой (UppP) – мембранным ферментом, участвующим в синтезе пептидогликана клеточной стенки грамположительных бактерий [81]. Лактококцин G обладает избирательной активностью в отношении *Lactococcus* spp., что позволяет предположить существование областей, встречающихся исключительно в структуре UppP лактококков, которые специфично распознаются этим бактериоцином [81]. Для энтероцина 1071 и лактококцина Q, имеющих высокую гомологию с лактококцином G, также предполагают связывание с UppP [81]. Плантарицин JK, также представляющий данный подкласс, предположительно связывается с транспортёром APC (Amino acid-Polyamine-organoCation). Устойчивые к пептиду штаммы *Weissella viridescens* и *L. plantarum* содержат мутации в гене этого транспортёра в участках трансмембранных спиралей 10–12 [82, 83]. Этот же подход позволил предположить, что плантарицин EF связывает C-концевой домен мембранного Mg<sup>2+</sup>/Co<sup>2+</sup>-транспортного белка CoxC [84].

Ранее считалось, что активность безлидерных бактериоцинов (подкласс II<sub>c</sub>) не требует присутствия мембранного рецептора. Однако специфичная мишень была найдена и для представителя этого подкласса, бактериоцина LsbV. Показано, что такой мишенью является Zn-зависимая мембранная металлопептидаза YvjB (рис. 4, в) [85, 86]. Экспрессия гена *yvjB* в резистентных к LsbV штаммах *Lactobacillus casei* и *Enterococcus faecalis* делала их чувствительными к этому пептиду [85]. Дальнейшие исследования показали, что C-концевой консенсусный 8-аминокислотный мотив KXXXGXXPWE LsbV содержит рецептор-связывающий домен, который взаимодействует с высоко консервативными остатками Tyr356 и Ala353 в третьем трансмембранном домене YvjB [85]. Предполагается, что этот механизм действия распространён среди других пептидов из подгруппы LsbV, таких как энтероцины Q, K1 и EJ97.

В отличие от других бактериоцинов класса II, нацеленных на плазматическую мембра-

ну, лактококцин 972 из подкласса II<sub>d</sub> ингибирует рост чувствительных грамположительных клеток, препятствуя образованию перегородки в процессе их деления [87]. Лактококцин 972 является единственным известным бактериоцином, который наряду с лантибиотиками способен распознавать и связывать предшественник клеточной стенки липид II (рис. 4, в) [88]. Аналогично мерсацидин-подобным лантибиотикам [10], он ингибирует синтез пептидогликана, не вызывая при этом образования пор, как это имеет место в случае лантибиотиков группы низина. Сайт связывания лактококцина 972 с липидом II до сих пор не установлен. Известно, что он отличается от сайта связывания лантибиотиков, которые взаимодействуют с пирофосфатной группой, так как для лактококцина 972 не было выявлено конкуренции с низином за связывание липида II [88].

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОЦИНОВ КЛАССА II

Бактериоцины класса II не содержат посттрансляционных модификаций, кроме образования дисульфидных связей, что значительно упрощает их биотехнологическое получение в гетерологичных продуцентах или с помощью химического синтеза. Большинство бактериоцинов класса II являются термостабильными пептидами, и они способны сохранять более 80% своей антимикробной активности после автоклавирования при 120 °C [12, 13]. Многие бактериоцины класса II стабильны при низких значениях pH [12, 89]. Продуценты бактериоцинов, относящиеся к группе МКБ и применяющиеся в пищевой промышленности, признаны безопасными (Generally Recognized as Safe, GRAS) [9, 89]. Высокая термостабильность, относительная простота получения, низкая токсичность бактериоцинов класса II и наличие у них антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных пищевых патогенов, таких как *Listeria* spp., *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., а также способность подавлять рост спор *Clostridium* spp. и *Bacillus* spp. и способность ингибировать рост различных грибов делает их перспективными кандидатными соединениями для использования в качестве консервантов в пищевой промышленности [12, 13, 89]. Разработка биоконсервантов на основе бактериоцинов представляет большой интерес, поскольку бактериоцины не имеют цвета, запаха и вкуса, и эти вещества можно добавлять в пищевые

продукты без изменения их органолептических свойств [89]. Ряд работ демонстрирует эффективность бактериоцинов в консервации продуктов растительного и животного происхождения [90–92]. Однако стоит отметить, что преимущества добавления некоторых бактериоцинов в пищевые продукты могут быть ограничены слишком узким спектром активности или низкой растворимостью пептида [89]. Чтобы преодолеть эти недостатки, использование бактериоцинов можно сочетать с другими подходами к консервации. Например, активно ведутся разработки упаковочных материалов, содержащих бактериоцины, что становится многообещающим способом замедления порчи пищевых продуктов [91, 92].

Наличие у бактериоцинов класса II антимикробной активности в отношении социально значимых патогенов (*Enterococcus* spp., *S. aureus*, *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* и др.), включая их резистентные и МЛУ штаммы, делает их перспективными кандидатными соединениями для применения в медицине отдельно или в сочетании с классическими антибиотиками [89]. При этом узкий спектр активности при действии в низких (наномолярных) концентрациях даёт бактериоцинам класса II преимущество перед классическими антибиотиками, так как позволяет избежать негативного эффекта на комменсальную микробиоту [93]. Помимо антибактериальной активности, некоторые бактериоцины класса II могут обладать противогрибковой или противовирусной активностью, что расширяет потенциальный диапазон их медицинского применения. Например, энтероцин В способен подавлять вирусы гриппа, что было показано *in vivo* на модели гриппа у мышей [94]. Для ряда бактериоцинов класса II также показана высокая антибиоплёночная активность, в том числе в отношении антибиотикорезистентных штаммов патогенов [74, 94–96].

Опубликовано сравнительно немного работ, характеризующих цитотоксичность и иммуногенность бактериоцинов класса II. Показано, что некоторые пептиды, в особенности продуцируемые пробиотиками, не токсичны по отношению к эукариотическим клеткам (например, плантарицин 149, энтероцин DD14) [97, 98], другие могут быть токсичными в высоких концентрациях (педиоцин PA-1) [99], третьи проявляют токсичность даже в низких концентрациях (VasSp222) [54]. В ряде случаев наблюдается избирательная цитотоксичность в отношении клеток опухолей [100, 101]. Биологическая активность бактериоцинов класса II не ограничивается прямым антимикробным

или цитотоксическим эффектом. Например, было показано, что двухкомпонентный безлидерный энтероцин DD14 способен препятствовать адгезии клеток метициллин-резистентного штамма *S. aureus* (MRSA) на поверхности эукариотических клеток CaCo-2 [102]. Энтероцин DD14 оказывает противовоспалительный эффект, снижая секрецию провоспалительных интерлейкинов IL-6 и IL-8 клетками этой же линии [102]. Бактериоцин VasSp222, напротив, проявляет провоспалительную активность в отношении клеток моноцитарно-макрофагальной системы и нейтрофилов [103].

Среди множества экспериментальных данных, свидетельствующих о терапевтическом потенциале немодифицируемых бактериоцинов, особую ценность представляют немногочисленные исследования, проведённые *in vivo* и подтверждающие их эффективность в борьбе с инфекцией в условиях внутренней среды живого организма. Так, двухкомпонентный плантарицин EF был эффективен на модели эшерихиоза *E. coli* K1.1 у мышей, при этом рекомбинантный пептид не вызывал токсических эффектов и не приводил к смерти животных даже при увеличении дозы выше 5000 мг/кг массы тела [104]. Однократная местная доза безлидерного бактериоцина эпидермицина NI01 так же эффективно подавляла инфекцию MRSA в носоглотке хлопковых крыс *Sigmodon hispidus*, как и вводимый по два раза в течение трёх дней мупироцин [105].

Несмотря на ряд описанных преимуществ, многим бактериоцинам класса II присущ и ряд серьёзных недостатков: низкая биодоступность, являющаяся следствием больших размеров молекул и плохой растворимости в физиологических условиях, чувствительность к протеолитическим ферментам и высокая стоимость производства. Всё это затрудняет проведение клинических исследований, препятствует коммерциализации разработок и будущему терапевтическому применению препаратов на их основе [89]. Прорывные изменения текущей ситуации могут обеспечить различные биоинженерные подходы, позволяющие улучшить физико-химические и биологические характеристики этих соединений.

Поскольку продуценты бактериоцинов являются компонентами микробиоты человека и животных, они могут принимать участие в регулировании её видового состава и защите организма-хозяина от патогенных микроорганизмов [106, 107]. Опубликован ряд работ, демонстрирующих действие продуцентов бактериоцинов на микробиоту кишечника *in vivo* [108, 109], а также рассматривающих стабильность и

эффекты бактериоцинов класса II при их попадании в желудочно-кишечный тракт человека [110]. Более детальные исследования «экологической» роли бактериоцинов помогли бы более полно раскрыть потенциал применения пробиотиков в медицинских и других целях.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немодифицируемые бактериоцины на сегодняшний день составляют наибольший по числу представителей класс бактериоцинов. Этот класс стремительно пополняется благодаря *in vitro* скринингу штаммов-продуцентов и биоинформатическому анализу бактериальных геномов. Немодифицируемые бактериоцины подразделяют на ряд подклассов на основании сходства последовательностей и трёхмерных структур, путей биосинтеза и механизмов действия. Подробный структурно-функциональный анализ проведён лишь для малого числа представителей бактериоцинов класса II. Для ряда пептидов описаны трёхмерные структуры и механизмы антимикробного действия, которое может осуществляться как путём неспецифического воздействия на клеточную мембрану бактерий, так и за счёт специфического связывания с белковым рецептором. Благодаря выраженной антимикробной активности в отношении пищевых патогенов, устойчивости к высокой температуре и к низким значениям pH эти антимикробные пептиды, скорее всего, будут во всё более широких масштабах применяться в качестве биоконсервантов в пищевой промышленности. Вопрос о возможности медицинского применения данного класса соединений пока что остаётся открытым. Бактериоцины класса II, обладающие активностью в отно-

шении ряда патогенов, вызывающих тяжёлые инфекционные заболевания (*Enterococcus* spp., *S. aureus*, *Listeria* spp., *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *C. albicans* и др.), включая антибиотикорезистентные штаммы, могут стать скаффолд-молекулами или структурным каркасом для создания новых эффективных антимикробных средств, если будут решены проблемы улучшения параметров фармакокинетики и снижения себестоимости производства. Независимо от успехов в этом направлении, безусловную ценность для медицины представляет работа по исследованию роли бактериоцинов нормальной микробиоты человека и бактериоцинов, попадающих в организм человека с пищей, в поддержании гомеостаза организма-хозяина, а также изучение их влияния на состав микробиоты и на иммунитет носителя.

**Вклад авторов.** Антошина Д.В. и Баландин С.В. собрали и проанализировали литературные данные, а также подготовили начальную версию обзора. Овчинникова Т.В. сформулировала концепцию, обеспечила координацию и финансирование работ, проанализировала собранные литературные данные, осуществила редактирование и подготовила рукопись к публикации. Окончательный вариант обзора был утверждён всеми авторами.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-14-00380).

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие разногласий в финансовой или любой другой сфере.

**Соблюдение этических норм.** Данный обзор не содержит результатов клинических испытаний на людях и проведённых авторами экспериментальных исследований на животных.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Kraker, M. E. A. (2016) Will 10 Million people die a year due to antimicrobial resistance by 2050? *PLoS Med.*, **13**, 1-6, doi: 10.1371/journal.pmed.1002184.
2. Drider, D., and Rebuffat, S. (2011) Prokaryotic Antimicrobial Peptides. From Genes to Applications, *Springer*, pp. 1-451, doi: 10.1007/978-1-4419-7692-5.
3. Klaenhammer, T. R. (1993) Genetics of bacteriocins produced by lactic acid bacteria, *FEMS Microbiol. Rev.*, **12**, 39-85, doi: 10.1111/j.1574-6976.1993.tb00012.x.
4. Cotter, P. D., Ross, R. P., and Hill, C. (2013) Bacteriocins – a viable alternative to antibiotics? *Nat. Rev. Microbiol.*, **11**, 95-105, doi: 10.1038/nrmicro2937.
5. Alvarez-Sieiro, P., Montalbán-López, M., and Kuipers, O. P. (2016) Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **100**, 2939-2951, doi: 10.1007/s00253-016-7343-9.
6. Nissen-Meyer, J., Rogne, P., Oppegård, C., Haugen, H. S., and Kristiansen, P. E. (2009) Structure-function relationships of the non-lanthionine-containing peptide (class II) bacteriocins produced by gram-positive bacteria, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, **10**, 19-37, doi: 10.2174/138920109787048661.
7. Simons, A., Alhanout, K., and Duval, R. E. (2020) Bacteriocins, antimicrobial peptides from bacterial origin: overview of their biology and their impact against multidrug-resistant bacteria, *Microorganisms*, **8**, 1-31, doi: 10.3390/microorganisms8050639.

8. Zouhir, A., Hammami, R., Fliss, I., and Hamida, J. B. (2010) A new structure-based classification of gram-positive bacteriocins, *Protein J.*, **29**, 432-439, doi: 10.1007/s10930-010-9270-4.
9. Zimina, M., Babich, O., Prosekov, A., Sukhikh, S., Ivanova, S., Shevchenko, M., and Noskova, S. (2020) Overview of global trends in classification, methods of preparation and application of bacteriocins, *Antibiotics (Basel)*, **9**, 553-574, doi: 10.3390/antibiotics9090553.
10. Field, D., Cotter, P. D., Colin, H., and Ross, R. P. (2015) Bioengineering lantibiotics for therapeutic success, *Front. Microbiol.*, **6**, 1-8, doi: 10.3389/fmicb.2015.01363.
11. Rebuffat, S. (2012) Microcins in action: amazing defence strategies of *Enterobacteria*, *Biochem. Soc. Trans.*, **40**, 1456-1462, doi: 10.1042/BST20120183.
12. Yanglei, Y., Ping, L., Zhao, F., and Zhang, T. (2022) Current status and potentiality of class II bacteriocins from lactic acid bacteria: structure, mode of action and applications in the food industry, *Trends Food Sci. Technol.*, **120**, 387-401, doi: 10.1016/j.tifs.2022.01.018.
13. Zhang, T., Zhang, Y., Li, L., and Jiang, X. (2022) Biosynthesis and production of class II bacteriocins of food-associated lactic acid bacteria, *Fermentation*, **8**, 1-32, doi: 10.3390/fermentation8050217.
14. Ríos Colombo, N. S., Chalón, M. C., Navarro, S. A., and Bellomio, A. (2018) Pediocin-like bacteriocins: new perspectives on mechanism of action and immunity, *Curr. Genet.*, **64**, 345-351, doi: 10.1007/s00294-017-0757-9.
15. Balandin, S. V., Sheremeteva, E. V., and Ovchinnikova, T. V. (2019) Pediocin-like antimicrobial peptides of bacteria, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 464-478, doi: 10.1134/S000629791905002X.
16. Oppegård, C., Rogne, P., Emanuelsen, L., Kristiansen, P. E., Fimland, G., and Nissen-Meyer, J. (2007) The two-peptide class II bacteriocins: structure, production, and mode of action, *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*, **13**, 210-219, doi: 10.1159/000104750.
17. Perez, R. D., Zendo, T., and Sonomoto, K. (2018) Circular and leaderless bacteriocins: biosynthesis, mode of action, applications, and prospects, *Front. Microbiol.*, **9**, 1-18, doi: 10.3389/fmicb.2018.02085.
18. Wu, Y., Pang, X., Wu, Y., Liu, X., and Zhang, X. (2022) Enterocins: classification, synthesis, antibacterial mechanisms and food applications, *Molecules*, **27**, 1-14, doi: 10.3390/molecules27072258.
19. Beckwith, J. (2013) The Sec-dependent pathway, *Res. Microbiol.*, **164**, 497-504, doi: 10.1016/j.resmic.2013.03.007.
20. Gajic, O., Buist, G., Kojic, M., Topisirovic, L., Kuipers, O. P., and Kok, J. (2003) Novel mechanism of bacteriocin secretion and immunity carried out by lactococcal multidrug resistance proteins, *J. Biol. Chem.*, **278**, 34291-34298, doi: 10.1074/jbc.M211100200.
21. Diep, D. B., Håvarstein, L. S., and Nes, I. F. (1996) Characterization of the locus responsible for the bacteriocin production in *Lactobacillus plantarum* C11, *J. Bacteriol.*, **178**, 4472-4483, doi: 10.1128/jb.178.15.4472-4483.1996.
22. Hauge, H. H., Mantzilas, D., Moll, G. N., Konings, W. N., Driessen, A. J., Eijssink, V. G., and Nissen-Meyer, J. (1998) Plantaricin A is an amphiphilic alpha-helical bacteriocin-like pheromone which exerts antimicrobial and pheromone activities through different mechanisms, *Biochemistry*, **37**, 16026-16032, doi: 10.1021/bi981532j.
23. Khorshidian, N., Khanniri, E., Mohammadi, M., Mortazavian, A. M., and Yousefi, M. (2021) Anti-bacterial activity of pediocin and pediocin-producing bacteria against *Listeria monocytogenes* in meat products, *Front. Microbiol.*, **12**, 1-16, doi: 10.3389/fmicb.2021.709959.
24. Jin, J., Jie, L., Zhang, H., Xie, Y., Liu, H., Gao, X., and Zhang, H. (2020) Pediocin AcH is transcriptionally regulated by a two-component system in *Lactobacillus plantarum* subsp. *plantarum*, *J. Food Prot.*, **83**, 1693-1700, doi: 10.4315/JFP-19-587.
25. Kanatani, K., Oshimura, M., and Sano, K. (1995) Isolation and characterization of acidocin A and cloning of the bacteriocin gene from *Lactobacillus acidophilus*, *Appl. Environ. Microbiol.*, **61**, 1061-1067, doi: 10.1128/aem.61.3.1061-1067.1995.
26. Zhang, Y., Yang, J., Liu, Y., and Wu, Y. (2020) A novel bacteriocin PE-ZYB1 produced by *Pediococcus pentosaceus* zy-B isolated from intestine of *Mimachlamys nobilis*: Purification, identification and its anti-listerial action, *LWT*, **118**, 1-9, doi: 10.1080/13102818.2020.1830714.
27. Stern, N. J., Svetoch, E. A., Eruslanov, B. V., Perelygin, V. V., Mitsevich, E. V., Mitsevich, I. P., Pokhilenko, V. D., Levchuk, V. P., Svetoch, O. E., and Seal, B. S. (2006) Isolation of a *Lactobacillus salivarius* strain and purification of its bacteriocin, which is inhibitory to *Campylobacter jejuni* in the chicken gastrointestinal system, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **50**, 3111-3116, doi: 10.1128/AAC.00259-06.
28. Zommiti, M., Almohammed, H., and Ferchichi, M. (2016) Purification and characterization of a novel anti-campylobacter bacteriocin produced by *Lactobacillus curvatus* DN317, *Probiotics Antimicrob. Proteins*, **8**, 191-201, doi: 10.1007/s12602-016-9237-7.
29. Xiraphi, N., Georgalaki, M., and Driessche, G. V. (2006) Purification and characterization of curvaticin L442, a bacteriocin produced by *Lactobacillus curvatus* L442, *Antonie Van Leeuwenhoek*, **89**, 19-26, doi: 10.1007/s10482-005-9004-3.
30. Gallagher, N. L. F., Sailer, M., Niemczura, W. P., Nakashima, T. T., Stiles, M. E., and Vederas, J. C. (1997) Three-dimensional structure of leucocin A in trifluoroethanol and dodecylphosphocholine micelles: spatial location of residues critical for biological activity in type IIa bacteriocins from lactic acid bacteria, *Biochemistry*, **36**, 15062-15072, doi: 10.1021/bi971263h.

31. Bédard, F., Hammami, R., Zirah, S., Rebuffat, S., Fliss, I., and Biron, E. (2018) Synthesis, antimicrobial activity and conformational analysis of the class IIa bacteriocin pediocin PA-1 and analogs thereof, *Sci. Rep.*, **8**, 1-13, doi: 10.1038/s41598-018-27225-3.
32. Haugen, H. S., Fimland, G., Nissen-Meyer, J., and Kristiansen, P. E. (2005) Three-dimensional structure in lipid micelles of the pediocin-like antimicrobial peptide curvacin A, *Biochemistry*, **44**, 16149-16157, doi: 10.1021/bi051215u.
33. Uteng, M., Hauge, H. H., Markwick, P. R., Fimland, G., Mantzilas, D., Nissen-Meyer, J., and Muhle-Goll, C. (2003) Three-dimensional structure in lipid micelles of the pediocin-like antimicrobial peptide sakacin P and a sakacin P variant that is structurally stabilized by an inserted C-terminal disulfide bridge, *Biochemistry*, **42**, 11417-11426, doi: 10.1021/bi034572i.
34. Arbulu, S., Lohans, C. T., van Belkum, M. J., Cintas, L. M., Herranz, C., Vederas, J. C., and Hernández, P. E. (2015) Solution structure of enterocin HF, an antilisterial bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* M3K31, *J. Agric. Food Chem.*, **63**, 10689-10695, doi: 10.1021/acs.jafc.5b03882.
35. Wang, Y., Henz, M. E., Gallagher, N. L., Chai, S., Gibbs, A. C., Yan, L. Z., Stiles, M. E., Wishart, D. S., and Vederas, J. C. (1999) Solution structure of carnobacteriocin B2 and implications for structure-activity relationships among type IIa bacteriocins from lactic acid bacteria, *Biochemistry*, **38**, 15438-15447, doi: 10.1021/bi991351x.
36. Nissen-Meyer, J., Holo, H., Håvarstein, L. S., Sletten, K., and Nes, I. F. (1992) A novel lactococcal bacteriocin whose activity depends on the complementary action of two peptides, *J. Bacteriol.*, **74**, 5686-5692, doi: 10.1128/jb.174.17.5686-5692.1992.
37. Anderssen, E. L., Diep, D. B., Nes, I. F., Eijsink, V. G., and Nissen-Meyer, J. (1998) Antagonistic activity of *Lactobacillus plantarum* C11: two new two-peptide bacteriocins, plantaricins EF and JK, and the induction factor plantaricin A, *Appl. Environ. Microbiol.*, **64**, 2269-2272, doi: 10.1128/AEM.64.6.2269-2272.1998.
38. Tahara, T., Oshimura, M., Umezawa, C., and Kanatani, K. (1996) Isolation, partial characterization, and mode of action of acidocin J1132, a two-component bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus* JCM 1132, *Appl. Environ. Microbiol.*, **62**, 892-897, doi: 10.1128/aem.62.3.892-897.1996.
39. Fontaine, L., and Pescal, H. (2008) The inhibitory spectrum of thermophilin 9 from *Streptococcus thermophilus* LMD-9 depends on the production of multiple peptides and the activity of BlpG(St), a thiol-disulfide oxidase, *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 1102-1110, doi: 10.1128/AEM.02030-07.
40. Rogne, P., Fimland, G., Nissen-Meyer, J., and Kristiansen, P. E. (2008) Three-dimensional structure of the two peptides that constitute the two-peptide bacteriocin lactococcin G, *Biochim. Biophys. Acta*, **1784**, 543-554, doi: 10.1016/j.bbapap.2007.12.002.
41. Fimland, N., Rogne, P., Fimland, G., Nissen-Meyer, J., and Kristiansen, P. E. (2008) Three-dimensional structure of the two peptides that constitute the two-peptide bacteriocin plantaricin EF, *Biochim. Biophys. Acta*, **1784**, 1711-1719, doi: 10.1016/j.bbapap.2008.05.003.
42. Rogne, P., Haugen, C., Fimland, G., Nissen-Meyer, J., and Kristiansen, P. E. (2009) Three-dimensional structure of the two-peptide bacteriocin plantaricin JK, *Peptides*, **30**, 1613-1621, doi: 10.1016/j.peptides.2009.06.010.
43. Ekblad, B., and Kristiansen, P. E. (2019) NMR structures and mutational analysis of the two peptides constituting the bacteriocin plantaricin S, *Sci. Rep.*, **9**, 1-10, doi: 10.1038/s41598-019-38518-6.
44. Acedo, J. Z., Towle, K. M., Lohans, C. T., Miskolzie, M., McKay, R. T., Doerksen, T. A., Vederas, J. C., and Martin-Visscher, L. A. (2017) Identification and three-dimensional structure of carnobacteriocin XY, a class IIb bacteriocin produced by *Carnobacteria*, *FEBS Lett.*, **591**, 1349-1359, doi: 10.1002/1873-3468.12648.
45. Netz, D. J., Pohl, R., Beck-Sickinger, A. G., Selmer, T., Pierik, A. J., Bastos, M. D. C. F., and Sahl, H. G. (2002) Biochemical characterization and genetic analysis of aureocin A53, a new, atypical bacteriocin from *Staphylococcus aureus*, *J. Mol. Biol.*, **319**, 745-756, doi: 10.1016/S0022-2836(02)00368-6.
46. Singh, P. K., Chittipurna, Ashish, Sharma, V., Patil, P. B., and Korpole, S. (2012) Identification, purification and characterization of laterosporulin, a novel bacteriocin produced by *Brevibacillus* sp. strain GI-9, *PLoS One*, **7**, 1-8, doi: 10.1371/journal.pone.0031498.
47. Kim, Y. S., Kim, M. J., Kim, P., and Kim, J. H. (2006) Cloning and production of a novel bacteriocin, lactococcin K, from *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* MY23, *Biotechnol. Lett.*, **28**, 357-362, doi: 10.1007/s10529-005-5935-z.
48. Wang, J., Xu, H., Liu, S., Song, B., Liu, H., Li, F., Deng, S., Wang, G., Zeng, H., Zeng, X., Xu, D., Zhang, B., and Xin, B. (2021) Toyoncin, a novel leaderless bacteriocin that is produced by *Bacillus toyonensis* XIN-YC13 and specifically targets *B. cereus* and *Listeria monocytogenes*, *Appl. Environ. Microbiol.*, **87**, 1-14, doi: 10.1128/AEM.00185-21.
49. Liu, X., Vederas, J. C., Whittall, R. M., Zheng, J., Stiles, M. E., Carlson, D., Franz, C. M., McMullen, L. M., and van Belkum, M. J. (2011) Identification of an N-terminal formylated, two-peptide bacteriocin from *Enterococcus faecalis* 710C, *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 5602-5608, doi: 10.1021/jf104751v.
50. Ovchinnikov, K. V., Chi, H., Mehmeti, I., Holo, H., Nes, I. F., and Diep, D. B. (2016) Novel group of leaderless multipptide bacteriocins from gram-positive bacteria, *Appl. Environ. Microbiol.*, **82**, 5216-5224, doi: 10.1128/AEM.01094-16.

51. Cintas, L. M., Casaus, P., Holo, H., Hernandez, P. E., Nes, I. F., and Håvarstein, L. S. (1998) Enterocins L50A and L50B, two novel bacteriocins from *Enterococcus faecium* L50, are related to staphylococcal hemolysins, *J. Bacteriol.*, **180**, 1988-1994, doi: 10.1128/JB.180.8.1988-1994.1998.
52. Acedo, J. Z., van Belkum, M. J., Lohans, C. T., Towle, K. M., Miskolzie, M., and Vederas, J. C. (2016) Nuclear magnetic resonance solution structures of lactacin Q and aureocin A53 reveal a structural motif conserved among leaderless bacteriocins with broad-spectrum activity, *Biochemistry*, **55**, 733-742, doi: 10.1021/acs.biochem.5b01306.
53. Hammond, K., Lewis, H., Halliwell, S., Desriac, F., Nardone, B., Ravi, J., Hoogenboom, B. W., Upton, M., Derrick, J. P., and Ryadnov, M. G. (2020) Flowering poration – a synergistic multi-mode antibacterial mechanism by a bacteriocin fold, *iScience*, **23**, 1-30, doi: 10.1016/j.isci.2020.101423.
54. Śmiałek, J., Nowakowski, M., Bzowska, M., Bocheńska, O., Wlizio, A., Kozik, A., Dubin, G., and Mak, P. (2021) Structure, biosynthesis, and biological activity of succinylated forms of bacteriocin BacSp222, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 1-21, doi: 10.3390/ijms22126256.
55. Ovchinnikov, K. V., Kristiansen, P. E., Uzelac, G., Topisirovic, L., Kojic, M., Nissen-Meyer, J., Nes, I. F., and Diep, D. B. (2014) Defining the structure and receptor binding domain of the leaderless bacteriocin LsbB, *J. Biol. Chem.*, **289**, 23838-23845, doi: 10.1074/jbc.M114.579698.
56. Ovchinnikov, K. V., Kristiansen, P. E., Straume, D., Jensen, M. S., Aleksandrak-Piekarczyk, T., Nes, I. F., and Diep, D. B. (2017) The leaderless bacteriocin enterocin K1 is highly potent against *Enterococcus faecium*: a study on structure, target spectrum and receptor, *Front. Microbiol.*, **8**, 1-12, doi: 10.3389/fmicb.2017.00774.
57. Lohans, C., Towle, K. M., Miskolzie, M., McKay, R. T., van Belkum, M. J., McMullen, L. M., and Vederas, J. C. (2013) Solution structures of the linear leaderless bacteriocins enterocin 7A and 7B resemble carnocyclin A, a circular antimicrobial peptide, *Biochemistry*, **52**, 3987-3994, doi: 10.1021/bi400359z.
58. Singh, P. K., Solanki, V., Sharma, S., Thakur, K. G., Krishnan, B., and Korpole, S. (2015) The intramolecular disulfide-stapled structure of laterosporulin, a class II d bacteriocin, conceals a human defensin-like structural module, *FEBS J.*, **282**, 203-214, doi: 10.1111/febs.13129.
59. Baidara, P., Singh, N., Ranjan, M., Nallabelli, N., Chaudhry, V., Pathania, G. L., Sharma, N., Kumar, A., Patil, P. B., and Korpole, S. (2016) Laterosporulin10: a novel defensin like class II d bacteriocin from *Brevibacillus* sp. strain SKDU10 with inhibitory activity against microbial pathogens, *Microbiology (Reading)*, **162**, 1286-1299, doi: 10.1099/mic.0.000316.
60. Li, H. W., Xiang, Y. Z., Zhang, M., Jiang, Y. H., Zhang, Y., Liu, Y. Y., Lin, L. B., and Zhang, Q. L. (2021) A novel bacteriocin from *Lactobacillus salivarius* against *Staphylococcus aureus*: isolation, purification, identification, antibacterial and antibiofilm activity, *LWT*, **140**, 1-10, doi: 10.1016/j.lwt.2020.110826.
61. Angelopoulou, A., Warda, A. K., O'Connor, P. M., Stockdale, S. R., Shkoporov, A. N., Field, D., Draper, L. A., Stanton, C., Hill, C., and Ross, R. P. (2020) Diverse bacteriocins produced by strains from the human milk microbiota, *Front. Microbiol.*, **11**, 1-19, doi: 10.3389/fmicb.2020.00788.
62. Brede, D. A., Faye, T., Johnsborg, O., Odegård, I., Nes, I. F., and Holo, H. (2004) Molecular and genetic characterization of propionin F, a bacteriocin from *Propionibacterium freudenreichii*, *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**, 7303-7310, doi: 10.1128/AEM.70.12.7303-7310.2004.
63. Holo, H., Nilssen, O., and Nes, I. F. (1991) Lactococcin A, a new bacteriocin from *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*: isolation and characterization of the protein and its gene, *J. Bacteriol.*, **173**, 3879-3887, doi: 10.1128/jb.173.12.3879-3887.1991.
64. Martínez, B., Suárez, J. E., and Rodríguez, A. (1996) Lactococcin 972: a homodimeric lactococcal bacteriocin whose primary target is not the plasma membrane, *Microbiology (Reading)*, **142**, 2393-2398, doi: 10.1099/00221287-142-9-2393.
65. Faye, T., Langsrud, T., Nes, I. F., and Holo, H. (2000) Biochemical and genetic characterization of propionin T1, a new bacteriocin from *Propionibacterium thoenii*, *Appl. Environ. Microbiol.*, **66**, 4230-4236, doi: 10.1128/aem.66.10.4230-4236.2000.
66. Gong, W., Wang, J., Chen, Z., Xia, B., and Lu, G. (2011) Solution structure of LCI, a novel antimicrobial peptide from *Bacillus subtilis*, *Biochemistry*, **50**, 3621-3627, doi: 10.1021/bi200123w.
67. Garnier, T., and Cole, S. T. (1988) Complete nucleotide sequence and genetic organization of the bacteriocinogenic plasmid, pIP404, from *Clostridium perfringens*, *Plasmid*, **19**, 134-150, doi: 10.1016/0147-619x(88)90052-2.
68. Tymoszevska, A., Walczak, P., and Aleksandrak-Piekarczyk, T. (2020) BacSJ – another bacteriocin with distinct spectrum of activity that targets Man-PTS, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 1-18, doi: 10.3390/ijms21217860.
69. Tymoszevska, A., Diep, D. B., and Aleksandrak-Piekarczyk, T. (2018) The extracellular loop of Man-PTS subunit IID is responsible for the sensitivity of *Lactococcus garvieae* to garvicins A, B and C, *Sci. Rep.*, **8**, 1-15, doi: 10.1038/s41598-018-34087-2.
70. Mohamed, S. E., and Tahoun, M. K. (2015) The expression of propionin PLG-1 gene (plg-1) by lactic starters, *J. Dairy Res.*, **82**, 209-214, doi: 10.1017/S0022029915000011.
71. Worobo, R. W., Henkel, T., Sailer, M., Roy, K. L., Vederas, J. C., and Stiles, M. E. (1994) Characteristics



- and genetic determinant of a hydrophobic peptide bacteriocin, carnobacteriocin A, produced by *Carnobacterium piscicola* LV17A, *Microbiology (Reading)*, **140**, 517-526, doi: 10.1099/00221287-140-3-517.
72. Sawa, N., Koga, S., Okamura, K., Ishibashi, N., Zendo, T., and Sonomoto, K. (2013) Identification and characterization of novel multiple bacteriocins produced by *Lactobacillus sakei* D98, *J. Appl. Microbiol.*, **115**, 61-69, doi: 10.1111/jam.12226.
  73. Ehrmann, M. A., Remiger, A., Eijsink, V. G. H., and Vogel, R. F. (2000) A gene cluster encoding plantaricin 1.25 $\beta$  and other bacteriocin-like peptides in *Lactobacillus plantarum* TMW1.25, *Biochim. Biophys. Acta*, **1490**, 355-361, doi: 10.1016/S0167-4781(00)00003-8.
  74. O'Shea, E. F., O'Connor, P. M., O'Sullivan, O., Cotter, P. D., Ross, P., and Hill, C. (2013) Bactofencin A, a new type of cationic bacteriocin with unusual immunity, *mBio*, **4**, 1-9, doi: 10.1128/mBio.00498-13.
  75. Jiang, Y. H., Xin, W. G., Yang, L. Y., Yin, J. P., Zhao, Z. S., Lin, L. B., Li, X. Z., and Zhang, Q. L. (2022) A novel bacteriocin against *Staphylococcus aureus* from *Lactobacillus paracasei* isolated from Yunnan traditional fermented yogurt: purification, antibacterial characterization, and antibiofilm activity, *J. Dairy Sci.*, **105**, 2094-2107, doi: 10.3168/jds.2021-21126.
  76. Yoneyama, F., Imura, Y., Ohno, K., Zendo, T., Nakayama, J., Matsuzaki, K., and Sonomoto, K. (2009) Peptide-lipid huge toroidal pore, a new antimicrobial mechanism mediated by a lactococcal bacteriocin, lacticin Q, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53**, 3211-3217, doi: 10.1128/AAC.00209-09.
  77. Jeckelmann, J. M., and Erni, B. (2020) The mannose phosphotransferase system (Man-PTS) – Mannose transporter and receptor for bacteriocins and bacteriophages, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **862**, 1-18, doi: 10.1016/j.bbmem.2020.183412.
  78. Diep, D. B., Skaugen, M., Salehian, Z., Holo, H., and Nes, I. F. (2007) Common mechanisms of target cell recognition and immunity for class II bacteriocins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 2384-2389, doi: 10.1073/pnas.0608775104.
  79. Kjos, M., Salehian, Z., Nes, I. F., and Diep, D. B. (2010) An extracellular loop of the mannose phosphotransferase system component IIC is responsible for specific targeting by class IIa bacteriocins, *J. Bacteriol.*, **192**, 5906-5913, doi: 10.1128/JB.00777-10.
  80. Zhu, L., Zheng, J., Wang, C., and Wang, J. (2022) Structural basis of pore formation in the mannose phosphotransferase system by pediocin PA-1, *Appl. Environ. Microbiol.*, **88**, 1-13, doi: 10.1128/AEM.01992-21.
  81. Kjos, M., Oppegård, C., Diep, D. B., Nes, I. F., Veening, J. W., Nissen-Meyer, J., and Kristensen, T. (2014) Sensitivity to the two-peptide bacteriocin lactococcin G is dependent on UppP, an enzyme involved in cell-wall synthesis, *Mol. Microbiol.*, **92**, 1177-1187, doi: 10.1111/mmi.12632.
  82. Oppegård, C., Kjos, M., Veening, J. W., Nissen-Meyer, J., and Kristensen, T. (2016) A putative amino acid transporter determines sensitivity to the two-peptide bacteriocin plantaricin JK, *Microbiologyopen*, **5**, 700-708, doi: 10.1002/mbo3.363.
  83. Ekblad, B., Nissen-Meyer, J., and Kristensen, T. (2017) Whole-genome sequencing of mutants with increased resistance against the two-peptide bacteriocin plantaricin JK reveals a putative receptor and potential docking site, *PLoS One*, **12**, 1-11, doi: 10.1371/journal.pone.0185279.
  84. Heeney, D. D., Yarov-Yarovoy, V., and Marco, M. L. (2019) Sensitivity to the two peptide bacteriocin plantaricin EF is dependent on CorC, a membrane-bound, magnesium/cobalt efflux protein, *Microbiologyopen*, **8**, 1-16, doi: 10.1002/mbo3.827.
  85. Uzelac, G., Kojic, M., Lozo, J., Aleksandrak-Piekarczyk, T., Gabrielsen, C., Kristensen, T., Nes, I. F., Diep, D. B., and Topisirovic, L. (2013) A Zn-dependent metallopeptidase is responsible for sensitivity to LsbB, a class II leaderless bacteriocin of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* BGMN1-5, *J. Bacteriol.*, **195**, 5614-5621, doi: 10.1128/JB.00859-13.
  86. Miljkovic, M., Uzelac, G., Mirkovic, N., Devescovi, G., Diep, D. B., Venturi, V., and Kojic, M. (2016) LsbB bacteriocin interacts with the third transmembrane domain of the YvjB receptor, *Appl. Environ. Microbiol.*, **82**, 5364-5374, doi: 10.1128/AEM.01293-16.
  87. Martínez, B., Guez, A. R., and Suárez, J. E. (2000) Lactococcin 972, a bacteriocin that inhibits septum formation in lactococci, *Microbiology (Reading)*, **146**, 949-955, doi: 10.1099/00221287-146-4-949.
  88. Martínez, B., Böttiger, T., Schneider, T., Rodríguez, A., Sahl, H. G., and Wiedemann, I. (2008) Specific interaction of the unmodified bacteriocin lactococcin 972 with the cell wall precursor lipid II, *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 4666-4670, doi: 10.1128/AEM.00092-08.
  89. Soltani, S., Hammami, R., Cotter, P. D., Rebuffat, S., Said, L. B., Gaudreau, H., Bédard, F., Biron, E., Drider, D., and Fliss, I. (2021) Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations, *FEMS Microbiol. Rev.*, **45**, 1-24, doi: 10.1093/femsre/fuaa039.
  90. Settanni, L., and Corsetti, A. (2008) Application of bacteriocins in vegetable food biopreservation, *Int. J. Food Microbiol.*, **121**, 123-138, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2007.09.001.
  91. Santos, C. P. J., Sousa, R. C. S., Otoni, C. G., Moraes, A. R. F., Souza, V. G. L., Medeiros, E. A. A., Espitia, P. J. P., Pires, A. C. S., Coimbra, J. S. R., and Soares, N. F. F. (2018) Nisin and other antimicrobial peptides: Production, mechanisms of action, and application in active food packaging, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, **48**, 179-194, doi: 10.1016/j.ifset.2018.06.008.

92. Aymerich, T., Jofré, A., and Bover-Cid, S. (2022) Enterocin A-based antimicrobial film exerted strong antilisterial activity in sliced dry-cured ham immediately and after 6 months at 8 °C, *Food Microbiol.*, **105**, 104005, doi: 10.1016/j.fm.2022.104005.
93. Dabour, N., Zihler, A., Kheadr, E., Lacroix, C., and Fliss, I. (2009) *In vivo* study on the effectiveness of pediocin PA-1 and *Pediococcus acidilactici* UL5 at inhibiting *Listeria monocytogenes*, *Int. J. Food Microbiol.*, **133**, 225-233, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.05.005.
94. Ermolenko, E. L., Desheva, Y. A., Kolobov, M. P., Kotyleva, M. P., Sychev, I. A., and Suvorov, A. N. (2019) Anti-influenza activity of enterocin B *in vitro* and protective effect of bacteriocinogenic *Enterococcal* probiotic strain on influenza infection in mouse model, *Probiotics Antimicrob. Proteins*, **11**, 705-712, doi: 10.1007/s12602-018-9457-0.
95. Okuda, K., Zendo, T., Sugimoto, S., Iwase, T., Tajima, A., Yamada, S., Sonomoto, K., and Mizunoe, Y. (2013) Effects of bacteriocins on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **57**, 5572-5579, doi: 10.1128/AAC.00888-13.
96. Kranjec, C., Ovchinnikov, K. V., Grønseth, T., Ebineshan, K., Srikantham, A., and Diep, D. B. (2020) A bacteriocin-based antimicrobial formulation to effectively disrupt the cell viability of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) biofilms, *NPJ Biofilms Microbiomes*, **6**, 1-13, doi: 10.1038/s41522-020-00166-4.
97. Lin, X., Xu, J., Shi, Z., Xu, Y., Fu, T., Zhang, L., and He, F. (2021) Evaluation of the antibacterial effects and mechanism of plantaricin 149 from *Lactobacillus plantarum* NRIC 149 on the peri-implantitis pathogens, *Sci. Rep.*, **11**, 1-8, doi: 10.1038/s41598-021-00497-y.
98. Caly, D., Chevalier, M., Flahaut, C., Cudennec, B., Al Atya, A. K., Chataigné, G., D’Inca, R., Auclair, E., and Drider, D. (2017) The safe enterocin DD14 is a leaderless two-peptide bacteriocin with anti-*Clostridium perfringens* activity, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **49**, 282-289, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.016.
99. Buss, G. P., and Wilson, C. (2021) Exploring the cytotoxic mechanisms of pediocin PA-1 towards HeLa and HT29 cells by comparison to known bacteriocins: microcin E492, enterocin heterodimer and divercin V41, *PLoS One*, **16**, 1-13, doi: 10.1371/journal.pone.0251951.
100. Baidara, P., Gautam, A., Raghava, G. P. S., and Korpole, S. (2017) Anticancer properties of a defensin like class IIb bacteriocin laterosporulin 10, *Sci. Rep.*, **7**, 1-9, doi: 10.1038/srep46541.
101. Ankaiah, D., Palanichamy, E., Antonyraj, C. B., Ayyanna, R., Perumal, V., Ahamed, S. I. B., and Arul, V. (2018) Cloning, overexpression, purification of bacteriocin enterocin-B and structural analysis, interaction determination of enterocin-A, B against pathogenic bacteria and human cancer cells, *Int. J. Biol. Macromol.*, **116**, 502-512, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.05.002.
102. Teiar, R., Pérez-Ramos, A., Zgheib, H., Cudennec, B., Belguesmia, Y., and Drider, D. (2022) Anti-adhesion and anti-inflammatory potential of the leaderless class IIb bacteriocin enterocin DD14, *Probiotics Antimicrob. Proteins*, **14**, 613-619, doi: 10.1007/s12602-022-09954-0.
103. Śmiałek, J., Bzowska, M., Hinz, A., Mężyk-Kopec, R., Sołtys, K., and Mak, P. (2022) Bacteriocin BacSp222 and its succinylated forms exhibit proinflammatory activities toward innate immune cells, *J. Inflamm. Res.*, **15**, 4601-4621, doi: 10.2147/JIR.S362066.
104. Hanny, E. L. L., Mustopa, A. Z., Budiarti, S., Darusman, H. S., Ningrum, R. A., and Fatimah (2019) Efficacy, toxicity study and antioxidant properties of plantaricin E and F recombinants against enteropathogenic *Escherichia coli* K1.1 (EPEC K1.1), *Mol. Biol. Rep.*, **46**, 6501-6512, doi: 10.1007/s11033-019-05096-9.
105. Halliwell, S., Warn, P., Sattar, A., Derrik, J. P., and Upron, M. (2017) A single dose of epidermicin NI01 is sufficient to eradicate MRSA from the nares of cotton rats, *J. Antimicrob. Chemother.*, **72**, 778-781, doi: 10.1093/jac/dkw457.
106. Wosinska, L., Walsh, C. J., O’Connor, P. M., Lawton, E. M., Cotter, P. D., Guinane, C. M., and O’Sullivan, O. (2022) *In vitro* and *in silico* based approaches to identify potential novel bacteriocins from the athlete gut microbiome of an elite athlete cohort, *Microorganisms*, **10**, 1-17, doi: 10.3390/microorganisms10040701.
107. Coyne, M. J., Béchon, N., Matano, L. M., McEneaney, V. L., Chatzidaki-Livanis, M., and Comstock, L. E. (2019) A family of anti-*Bacteroidales* peptide toxins wide-spread in the human gut microbiota, *Nat. Commun.*, **10**, 1-14, doi: 10.1038/s41467-019-11494-1.
108. Umu, Ö. C., Bäuerl, C., Oostindjer, M., Pope, P. B., Hernández, P. E., Pérez-Martínez, G., and Diep, D. B. (2016) The potential of class II bacteriocins to modify gut microbiota to improve host health, *PLoS One*, **11**, 1-22, doi: 10.1371/journal.pone.0164036.
109. Stropfiová, V., Kubašová, I., and Ščerbová, J. (2019) Oral administration of bacteriocin-producing and non-producing strains of *Enterococcus faecium* in dogs, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **103**, 4953-4965, doi: 10.1007/s00253-019-09847-3.
110. Soltani, S., Zirah, S., and Rebuffat, S. (2022) Gastrointestinal stability and cytotoxicity of bacteriocins from gram-positive and gram-negative bacteria: a comparative *in vitro* study, *Front. Microbiol.*, **12**, 1-13, doi: 10.3389/fmicb.2021.780355.

## STRUCTURAL FEATURES, MECHANISMS OF ACTION AND PROSPECTS FOR THE PRACTICAL APPLICATION OF CLASS II BACTERIOCINS

### Review

**D. V. Antoshina, S. V. Balandin, and T. V. Ovchinnikova\***

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
117997 Moscow, Russia; E-mail: ovch@bk.ru*

Bacteriocins are antimicrobial peptides ribosomally synthesized by both gram-negative and gram-positive bacteria, as well as by archaea. Bacteriocins are usually active against phylogenetically related bacteria, providing a competitive advantage to their producers in the natural bacterial environment. However, some bacteriocins are known to have a broader spectrum of antibacterial activity, including activity against multidrug-resistant bacterial strains. The multitude of bacteriocins studied to date are characterized by a wide variety of chemical structures and mechanisms of action. Existing classification systems for bacteriocins take into account their structural features, biosynthetic pathways, and phylogenetic affiliation of producing organisms. Heat-stable bacteriocins with a molecular weight of less than 10 kDa from gram-positive and gram-negative producers are divided into post-translationally modified (the class I) and unmodified peptides (the class II). In recent years there has been an increasing interest in the class II bacteriocins as potential therapeutic agents that can help to combat antibiotic-resistant infections. Advantages of unmodified peptides are a relative simplicity of their biotechnological production in heterologous systems and chemical synthesis. A potential for the combined use of bacteriocins with other antimicrobial agents allowing to enhance their efficacy, a low probability of the cross-resistance development, and the ability of probiotic strains to produce bacteriocins *in situ* make them promising candidate compounds for the creation of new drugs. The review focuses on the structural diversity of class II bacteriocins and their practical relevance.

*Keywords:* antibiotics, antimicrobial peptides, bacteriocins, antibiotic resistance